

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 10 月 13 日 (13.10.2005)

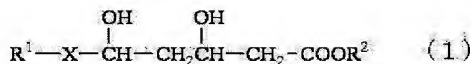
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/094814 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/22, 31/40, 31/47, 47/08, 47/10, A61P 17/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/006038
- (22) 国際出願日: 2005 年 3 月 30 日 (30.03.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 60/557,687 2004 年 3 月 31 日 (31.03.2004) US
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社 (KOWA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目 6 番 2 9 号 Aichi (JP). 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町三丁目 7 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中井 達也 (NAKAI, Tatsuya) [JP/JP]; 〒4170845 静岡県富士市大野新田 3 3 2 - 1 Shizuoka (JP). 金箱 眞 (KANEBAKO, Makoto) [JP/JP]; 〒4110943 静岡県駿東郡長泉町下土狩 5 9 5 - 7 - 5 0 5 Shizuoka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: EXTERNAL PREPARATION

(54) 発明の名称: 外用剤



preparation is excellent in percutaneous absorption.

(57) Abstract: An external preparation containing the following components (A) and (B): (A) a compound represented by the general formula (1) or a salt thereof: (1) [wherein R¹ is an organic residue having an optionally substituted cyclic structure; R² is hydrogen or lower alkyl; and X is ethylene or ethenylene], and (B) a monoterpene. The

(57) 要約: 次の成分 (A) 及び (B): (A) 下記一般式 (1) [式中、R¹は置換基を有していてもよい環状構造を有する有機残基を示し; R²は水素原子又は低級アルキル基を示し; Xはエチレン基又はエテニレン基を示す。]で表される化合物又はそれらの塩、(B) モノテルペン類を含有する外用剤。本発明の外用剤は経皮吸収性に優れる。

WO 2005/094814 A1

明 細 書

外用剤

技術分野

[0001] 本発明は、経皮吸収性に優れたスタチン類又はそれらの塩を有効成分とする外用剤に関する。

背景技術

[0002] ピタバスタチン、プラバスタチン等のスタチン類は、優れたHMG-CoA還元酵素阻害活性を有し、高脂血症治療薬(特許文献1、2)及びアルツハイマー病治療薬(特許文献3～5)として有用であることが知られ、既に錠剤等の経口投与用製剤として用いられ、又は開発が進められている。また、近年では骨粗鬆症(特許文献6)等の治療にも効果があることが報告されている。

一方、これらのHMG-CoA還元酵素阻害剤は上記疾患以外に、にきび、乾癬、ふけ(特許文献7、8)、体毛成長抑制(特許文献9)、皮膚の老化防止(特許文献10、11)等の局所作用として有用であることが知られ、外用剤としての開発が求められていた。

[0003] しかし、外用剤として開発する場合、皮膚は内部からの水分蒸散を抑制したり、外部からの異物の侵入を防御するバリア機能を有するため、皮膚から薬物を吸収させることは困難である。そのため、外用剤そのものの経皮吸収性の向上が求められていた。

特許文献1:米国特許第5, 856, 336号明細書

特許文献2:米国特許第4, 346, 227号明細書

特許文献3:米国特許第6, 080, 778号明細書

特許文献4:米国特許第6, 472, 421号明細書

特許文献5:米国特許第6, 511, 800号明細書

特許文献6:米国特許第6, 022, 887号明細書

特許文献7:米国特許第5, 730, 992号明細書

特許文献8:米国特許第6, 126, 947号明細書

特許文献9:米国特許第5, 840, 752号明細書

特許文献10:米国特許第5, 733, 558号明細書

特許文献11:米国特許第5, 902, 805号明細書

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0004] 本発明の目的は、スタチン類又はそれらの塩を有効成分として含有する経皮吸収性の優れた外用剤を提供することにある。

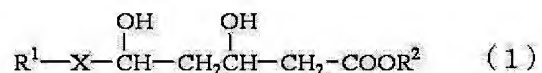
課題を解決するための手段

- [0005] 本発明者は、スタチン類又はそれらの塩を含有する経皮吸収性の優れた外用剤を得るべく鋭意検討した結果、HMG-CoA還元酵素阻害剤として知られている下記一般式(1)で表される化合物にモノテルペン類を組み合わせることで配合することにより、優れた経皮吸収性を有する外用剤が得られることを見出し、本発明を完成した。

- [0006] すなわち、本発明は、次の成分(A)及び(B)：

(A) 下記一般式(1)

- [0007] [化1]



- [0008] [式中、R¹は置換基を有していてもよい環状構造を有する有機残基を示し；R²は水素原子又は低級アルキル基を示し；Xはエチレン基又はエテニレン基を示す。]

で表される化合物又はそれらの塩、

(B) モノテルペン類

を含有する外用剤を提供するものである。

発明の効果

- [0009] 一般式(1)で表わされる化合物又はそれらの塩及びモノテルペン類を含有する本発明の外用剤は経皮吸収性に優れる。

発明を実施するための最良の形態

- [0010] 本発明で使用する一般式(1)で表される化合物又はそれらの塩は、高脂血症治療薬として有用なHMG-CoA還元酵素阻害剤として知られている化合物である。

- [0011] 一般式(1)において R^1 で示される環状構造を有する有機残基としては、インドリル基、インデニル基、ピリジル基、ピロロピリジル基、ピラゾロピリジル基、チエノピリジル基、ピリミジル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリジル基、キノリル基、ナフチル基、ヘキサヒドロナフチル基、シクロヘキシル基、フェニルシリルフェニル基、フェニルチエニル基及びフェニルフリル基が挙げられ、ヘキサヒドロナフチル基、インドリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピロリル基又はキノリル基が特に好ましい。
- [0012] 上記有機残基が持ち得る置換基としては、ヒドロキシ基、アルキル基、アルキルオキシアルキル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、アルキル基又はフェニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、無置換のフェニル基、ハロゲノフェニル基、アルキルフェニル基、アルコキシフェニル基、オキシ基等が挙げられる。これらの中で、アルキル基、アルキルオキシアルキル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、アルキルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基、無置換のフェニル基、ハロゲノフェニル基、アルキルフェニル基、アルコキシフェニル基が好ましい。
- [0013] アルキル基としては、直鎖、分岐鎖又は環状のいずれでもよく、その炭素数は1～6が好ましく、1～4が特に好ましい。アルキルオキシアルキル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルフェニル基及びアルコキシフェニル基のアルキル部分についても同様である。アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。
- [0014] アルキルオキシアルキル基としては、炭素数2～7のものが好ましく、メキシメチル基、メキシエチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基等が挙げられる。
- [0015] アルキルカルボニルオキシ基としては、アセチルオキシ基、イソブチルカルボニルオキシ基、ピバロイルオキシ基等が挙げられる。アルキルアミノ基としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基等が挙げられる。アルキルスルホニルアミノ基としては、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、N-メチル-N-メチルスルホニルアミ

ノ基等が挙げられる。アルキルカルバモイル基としては、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が挙げられる。

- [0016] ハロゲンフェニル基としては、クロロフェニル基、フルオロフェニル基、ブロモフェニル基、ヨードフェニル基等が挙げられる。アルキルフェニル基としては、メチルフェニル基、エチルフェニル基等が挙げられる。アルコキシフェニル基としては、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基等が挙げられる。ハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基のフェニル基上の置換位置は特に限定されないが、p-位が好ましい。
- [0017] 上記 R^1 の中で、イソプロピル基、シクロプロピル基又はp-フルオロフェニル基が特に好ましい。
- [0018] 一般式(1)において R^2 で示される低級アルキル基とは、炭素数1～6のアルキル基を意味し、前記記載のものが挙げられる。
- [0019] 一般式(1)で表される化合物の塩としては、生理学的に許容し得る塩であれば特に制限されず、具体的には、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、フェネチルアミン塩等の有機アミン塩、アンモニウム塩等が挙げられる。これらの中で、ナトリウム塩又はカルシウム塩が好ましく、カルシウム塩が特に好ましい。
- [0020] 一般式(1)で表わされる化合物としては、例えば、米国特許第4, 739, 073号、欧州特許出願公開第114, 027号、同第367, 895号、米国特許第5, 001, 255号、同第4, 613, 610号、同第4, 851, 427号、同第4, 755, 606号、同第4, 808, 607号、同第4, 751, 235号、同第4, 939, 159号、同第4, 822, 799号、同第4, 804, 679号、同第4, 876, 280号、同第4, 829, 081号、同第4, 927, 851号、同第4, 588, 715号の各明細書、F. G. Kathawala, Medical Research Reviews, 11, 121-146 (1991)、欧州特許出願公開第304, 063号、同第330, 057号、米国特許第5, 026, 708号、同第4, 868, 185号、欧州特許出願公開第324, 347号、同第300, 278号、米国特許第5, 013, 749号、同第5, 872, 130号、第5, 856, 336号、同第4, 231, 938号、同第4, 444, 784号、同第4, 346, 227号、同第5, 354, 772号、同第5, 273, 995号、同第5, 177, 080号、同第3, 983, 140号、日本国特許第2, 648, 897号、米国特許第5, 260, 440号の各明細書、Bi

oorganic & Medicinal Chemistry, 5, 437(1977)、日本国特許第2, 569, 746号明細書、欧州特許第304, 063号明細書、米国特許第5, 856, 336号明細書等に記載されているものが挙げられる。

- [0021] 具体的には、ロバスタチン((+)-(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-3, 7-ジメチル-8-[2-[(2R, 4R)-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル]エチル]-1-ナフチル (S)-2-メチルブチレート:米国特許第4, 231, 938号明細書);シンバスタチン((+)-(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-3, 7-ジメチル-8-[2-[(2R, 4R)-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル]エチル]-1-ナフチル 2, 2-ジメチルブタノエート:米国特許第4, 444, 784号明細書);プラバスタチン((+)-(3R, 5R)-3, 5-ジヒドロキシ-7-[(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)-6-ヒドロキシ-2-メチル-8-[(S)-2-メチルブチリルオキシ]-1, 2, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-1-ナフチル]ヘプタン酸:米国特許第4, 346, 227号明細書);フルバスタチン((3RS, 5SR, 6E)-7-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸:米国特許第5, 354, 772号明細書);アトルバスタチン((3R, 5R)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-3-フェニル-4-フェニルカルバモイル-1H-ピロル-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシヘプタン酸:米国特許第5, 273, 995号明細書);セリバスタチン((3R, 5S)-エリスロ-(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2, 6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-ピリジン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸:米国特許第5, 177, 080号明細書);メバスタチン((+)-(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-7-メチル-8-[2-[(2R, 4R)-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル]エチル]-1-ナフチル (S)-2-メチルブチレート:米国特許第3, 983, 140号明細書);ロスバスタチン(7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホニルアミノピリミジン)-5-イル]-(3R, 5S)-ジヒドロキシ-(E)-6-ヘプテン酸:米国特許第5, 260, 440号、日本国特許第2, 648, 897号の各明細書);ピタバスタチン((3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロブ

ロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリル]-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸:米国特許第5,856,336号、日本国特許第2,569,746号の各明細書)又はそれらの塩が好ましく、ピタバスタチンの塩、アトルバスタチンの塩又はプラバスタチンの塩がより好ましく、ピタバスタチンカルシウム、アトルバスタチンカルシウム又はプラバスタチンナトリウムが特に好ましい。

[0022] 一般式(1)で表される化合物又はその塩の含有量は、外用剤全量中0.001~20質量%が好ましく、より好ましくは0.01~10質量%、0.1~5質量%が特に好ましい。

[0023] 本発明で使用するモノテルペン類とは、2個のイソプレン単位($\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$)が鎖状又は環状に結合してなる化合物の総称を意味する。モノテルペン類としては、酸素原子を有するものと有さないものがあるが、酸素原子を有するものが好ましい。酸素原子を有さないものとして、例えば、炭化水素系モノテルペンが、酸素原子を有するものとして、例えば、水酸基を有するモノテルペン、アルデヒド基を有するモノテルペン、ケトン基を有するモノテルペン、オキシド基を有するモノテルペン、カルボキシル基を有するモノテルペンが挙げられ、水酸基を有するモノテルペン又はアルデヒド基を有するモノテルペンがより好ましい。

[0024] 更に、モノテルペン類は、構造上、鎖状モノテルペン、単環性モノテルペン、双環性モノテルペン、変形モノテルペン等に分類できるが、鎖状モノテルペン又は単環性モノテルペンが好ましい。

[0025] 鎖状モノテルペン、単環性モノテルペン、双環性モノテルペン、変形モノテルペンとしては、具体的には、シトロネロール、ネロール、ゲラニオール、リナロール、ライラックアルコール、ネロリドール等の水酸基を有する鎖状モノテルペン;シトロネラル、シトラール等のアルデヒド基を有する鎖状モノテルペン;ペリラケトン、エルショルトジアケトン、タゲトン等のケトン基を有する鎖状モノテルペン;ローズオキシド等のオキシド基を有する鎖状モノテルペン;シトロネル酸等のカルボキシル基を有する鎖状モノテルペン;ミルセン、オシメン等の炭化水素系の鎖状モノテルペン;

[0026] メントール、テルピネオール、チモール、カルバクロール、グランジオール、オイゲノール、カルベオール等の水酸基を有する単環性モノテルペン;ピクロクロシン、ペリリ

ルアルデヒド、イリドジアール、ネプタルアクトン、シクロシトラール、サフラナール、フェランドラール、ナウクレダール等のアルデヒド基を有する単環性モノテルペン；メントン、カルボメントン、p-メンタン-8-チオール-3-オン、ネペタラクトン、イリドミルメシン、ナウクレダール、カロン、イロン、ヨノン、カルボタナセトン、ピペリテノン等のケトン基を有する単環性モノテルペン；リネアチン、シネオール、ピノール、アスカリドール等のオキシド基を有する単環性モノテルペン；メントフラン、テルピネン、リモネン、テルピノレン、フェランドレン、トリシクレン等の炭化水素系の単環性モノテルペン；

[0027] ボルネオール、パエオニフロリン、ピノカルベオール、ピノカンフェオール、ツイルアルコール等の水酸基を有する双環性モノテルペン；ツヨン、アンベルロン、カル-3-エン-2-オン、ベルベノン、カンフル等のケトン基を有する双環性モノテルペン；クリサンテノール- α - β -D-グルコピラノシド等のオキシド基を有する双環性モノテルペン；ツジェン、カレン、ピネン、サビネン等の炭化水素系の双環性モノテルペン；

[0028] フェンチルアルコール、ノジギクアルコール等の水酸基を有する変形モノテルペン；フェンチオン、サンテノン等のケトン基を有する変形モノテルペン；フィリフォリド等のエステル基を有する変形モノテルペン；カンフェン、フェンチエン、サンテン等の炭化水素系の変形モノテルペン等が挙げられる。

[0029] 上記モノテルペン類の中で、アルデヒド基を有する鎖状モノテルペン又は水酸基を有する単環性モノテルペンが更に好ましい。アルデヒド基を有する鎖状モノテルペンとしては、シトロネラールが特に好ましく、水酸基を有する単環性モノテルペンとしては、メントール又はテルピネオールが特に好ましく、メントールが最も好ましい。

[0030] また、モノテルペン類の代わりにテルペンを含有する精油を使用することもできる。テルペンを含有する精油としては、例えば、イランイラン油（例えば、オイゲノール、リナロール含有）、ローズ油（例えば、シトロネロール、ゲラニオール、ネロール含有）、ネロリ油（例えば、リナロール含有）、チョウジ油（例えば、オイゲノール含有）、ジャスミン油（例えば、リナロール含有）、レモン油（例えば、リモネン、ゲラニオール、シトラール、リナロール含有）、ベルガモット油（例えば、リモネン含有）、ライム油（例えば、リモネン、シトラール含有）、シトロネラ油（例えば、シトロネラール、ゲラニオール、シトロネロール含有）、レモングラス油（例えば、シトラール含有）、ペパーミント油（例えば、メ

ントール、メントン含有)、ハッカ油(例えば、メントール含有)、スペアミント油(例えば、リモネン含有)、ヒノキ油(例えば、ピネン、リモネン、ボルネオール含有)、ショウノウ油(例えば、シネオール含有)、ペルーバルサム(例えば、ネロリドール含有)等のテルペンを含有する精油が挙げられ、シトロネラ油、ペパーミント油又はハッカ油が特に好ましい。

[0031] モノテルペン類の含有量は、本発明の外用剤全量中0.01～15質量%が好ましく、0.01～10質量%がより好ましく、0.1～10質量%が特に好ましい。モノテルペン類の含有量が0.01質量%未満では一般式(1)で表わされる化合物の経皮吸収性が向上しないおそれがあり、また15質量%を超えると皮膚刺激が生じるおそれがある。

[0032] 本発明の外用剤中の一般式(1)で表される化合物又はその塩とモノテルペン類の質量比は、2000:1～1:1500が好ましく、1000:1～1:1000がより好ましく、50:1～1:1000が特に好ましい。

[0033] 尚、上記モノテルペン類の代わりに、ステアリン酸等の飽和脂肪酸、オレイン酸等の不飽和脂肪酸、アジピン酸ジイソプロピル等のエステル、モノオレイン酸ソルビタン等の界面活性剤、尿素等の角質軟化剤、ステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩、 α -シクロデキストリン等の環状多糖類、ジフェニルアミン等のアミン、L-アルギニン酸等のアミノ酸及びクロタミトン等のケトンの吸収促進剤を配合しても、経皮吸収性の向上は認められなかった。

[0034] 水は、本発明の外用剤中にバランス量含有する。その含有量は外用剤全量中0.01～90質量%が好ましく、1～80質量%がより好ましく、10～70質量%が特に好ましい。

[0035] 本発明の外用剤のpHは6～10が好ましく、6～9がより好ましく、6～8.5が特に好ましい。

[0036] 本発明の外用剤には、本発明の効果を損なわない範囲で、通常医薬組成物に使用される他の任意成分を加えることができる。このような任意成分としては、例えば、溶媒、水溶性高分子、界面活性剤、安定化剤、pH調整剤、架橋剤、粘着剤、粘着付与剤、可塑剤、基剤等が挙げられる。

- [0037] 溶媒としては、ベンジルアルコール、ステアシルアルコール、オレイルアルコール等の一価のアルコール、濃グリセリン、ポリエチレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、2-エチル-1, 3-ヘキサジオール、ポリプロピレングリコール2000等の多価アルコールが挙げられる。
- [0038] 水溶性高分子としては、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のセルロース類、白糖等の多糖類、ソルビトール、マンニトール等の糖アルコール類、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等の合成高分子等が挙げられる。
- [0039] 界面活性剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム等の陰イオン性界面活性剤、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等の陽イオン性界面活性剤、モノステアリン酸グリセリル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル等の非イオン性界面活性剤が挙げられる。
- [0040] 安定化剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル等のフェノール性化合物、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール等の中性化合物、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等の逆性石けん、ブチルヒドロキシアニソール、酢酸トコフェロール、没食子酸プロピル、2-メルカプトベンズイミダゾール等の抗酸化剤、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム等の還元剤、レシチン、EDTA等のキレート剤が挙げられる。
- [0041] pH調整剤としては、リン酸、ホウ酸、酢酸、乳酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、フタル酸、それらのアルカリ金属等の塩、トリエタノールアミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、グリシン、水酸化ナトリウム等が挙げられる。更に、ブリットン-ロビンソン(Britton-Robinson)緩衝液、クラーク-ループズ(Clark-Lubs Buffer)緩衝液、コルトフ(Kolthoff Buffer)緩衝液等を用いてもよい。
- [0042] 架橋剤としては、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化アルミニウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、酸化アルミニウム、カリウムミョウバン、乾燥水酸化アルミニウムゲル、リン酸カルシウム、リン酸マグネシウム、リン酸アルミニウム、クエン酸カル

シウム、酢酸アルミニウム、アルミニウムグリシネート、含水ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乳酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト等が挙げられる。

- [0043] 粘着剤としては、ポリアクリル酸部分中和物、ポリアクリル酸又はその塩、カルボキシメチルセルロース又はその塩、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、イソプレンゴム、スチレン・ブタジエン・スチレン共重合体、アクリル系ポリマー（2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、エチルアクリレート、エチルメタクリレート、メトキシエチルアクリレート及びアクリル酸から選ばれる2種以上からなる共重合体）、ジメチルポリシロキサン等が挙げられる。
- [0044] 粘着付与剤としては、ポリテルペン樹脂系、石油樹脂系、ロジン系、ロジンエステル系、油性フェノール樹脂系等の粘着付与剤を挙げることができる。
- [0045] 可塑剤としては、流動パラフィン、スクワラン等を挙げることができる。
- [0046] 基剤としては、アルギン酸ナトリウム、ポリエチレンオキサイド、カルボキシメチルセルロース、キサンタンガム、アラビアガム、トラントガム、カルボキシビニルポリマー、ゼラチン、デンプン、カオリン、酸化チタン等が挙げられる。
- [0047] 本発明の形態は、外用剤であれば限定されるものではなく、例えば、液剤、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤、スプレー剤、軟膏剤、パップ剤、プラスター剤等が挙げられる。

実施例

- [0048] 以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。
- [0049] 実施例1 [液剤]
- (1)ピタバスタチンカルシウム 0.5質量部をポリエチレングリコール400 5質量部に溶解した後、エタノール 30質量部、L-メントール（L-メントール；高砂香料社製）2質量部を加え攪拌した。
- (2)ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906 1.3質量部に熱精製水16質量部を添加・冷却した後、これを(1)に加え、次いでBritton-Robinson緩衝液（pH7）を加え全量を100質量部とし、本発明の液剤を得た。

[0050] 実施例2〔液剤〕

L-メントールの配合量を5質量部に換える以外は実施例1と同様にして、本発明の液剤を得た。

[0051] 実施例3〔液剤〕

(1)ピタバスタチンカルシウム 0.5質量部をポリエチレングリコール400 5質量部に溶解した後、エタノール 30質量部、テルピネオール(テルピネオール;和光純薬工業社製) 2質量部を加え攪拌した。

(2)ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906 1.3質量部に熱精製水16質量部を添加・冷却した後、これを(1)に加え、次いでリン酸 0.01質量部及びBritton-Robinson緩衝液(pH7)を加え全量を100質量部とし、本発明の液剤を得た。

[0052] 実施例4〔液剤〕

テルピネオールをシトロネラル(3,7-ジメチル-6-オクテナール;和光純薬工業社製)に換える以外は実施例3と同様にして、本発明の液剤を得た。

[0053] 実施例5〔液剤〕

(1)アトルバスタチンカルシウム 0.1質量部をポリエチレングリコール400 5質量部に溶解した後、エタノール 30質量部、L-メントール 2質量部を加え攪拌した。

(2)ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906 1.3質量部に熱精製水16質量部を添加・冷却した後、これを(1)に加え、次いでリン酸 0.03質量部及びBritton-Robinson緩衝液(pH7)を加え全量を100質量部とし、本発明の液剤を得た。

[0054] 実施例6〔液剤〕

ピタバスタチンカルシウムをプラバスタチンナトリウムに換える以外は実施例1と同様にして、本発明の液剤を得た。

[0055] 比較例1〔液剤〕

メントールを配合しない以外は実施例1と同様にして液剤を得た。

[0056] 比較例2〔液剤〕

(1)ピタバスタチンカルシウム 0.5質量部をポリエチレングリコール400 5質量部に溶解した後、エタノール 30質量部、ステアリン酸(ステアリン酸NAA-175;日本油脂社製) 2質量部を加え攪拌した。

(2)ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906 1.3質量部に熱精製水16質量部を添加・冷却した後、これを(1)に加え、次いで2mol/L水酸化カリウム水溶液0.39質量部及びBritton-Robinson緩衝液(pH7)を加え全量を100質量部とし、液剤を得た。

[0057] 比較例3～6、8、9、11 [液剤]

ステアリン酸をオレイン酸(オレイン酸;日本油脂社製)[比較例3]、アジピン酸ジイソプロピル(アジピン酸ジイソプロピル;日本サーファクタント社製)[比較例4]、モノオレイン酸ソルビタン(ニッコールSO-10;日本サーファクタント社製)[比較例5]、尿素(尿素;高杉製薬社製)[比較例6]、 α -シクロデキストリン(セルデックス;日本食品化工社製)[比較例8]、ジフェニルアミン(ジフェニルアミン;関東化学社製)[比較例9]、クロタミトン(クロタミトン;金剛化学社製)[比較例11]に換える以外は比較例2と同様にして、各液剤を得た。

[0058] 比較例7 [液剤]

(1)ピタバスタチンカルシウム 0.5質量部をポリエチレングリコール400 5質量部に溶解した後、エタノール 30質量部、ステアリン酸マグネシウム(ステアリン酸マグネシウム;日本油脂社製) 2質量部を加え攪拌した。

(2)ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906 1.3質量部に熱精製水16質量部を添加・冷却した後、これを(1)に加え、次いでリン酸 0.06質量部、2mol/L水酸化カリウム水溶液 0.03質量部及びBritton-Robinson緩衝液(pH7)を加え全量を100質量部とし、液剤を得た。

[0059] 比較例10 [液剤]

テルピネオールをL-アルギニン(L-アルギニン;関東化学社製)に換え、リン酸の添加量を1.26質量部とする以外は実施例3と同様にして液剤を得た。

[0060] 比較例12 [液剤]

L-メントールを配合しない以外は実施例5と同様にして液剤を得た。

[0061] 比較例13 [液剤]

ピタバスタチンカルシウムをプラバスタチンナトリウムに換える以外は比較例1と同様にして液剤を得た。

[0062] 試験例1

調製した液剤の皮膚透過性を、次法により測定した。

(1) 上記実施例1～6及び比較例1～13で得た液剤の各々1gに水9gを加えてよく振り混ぜた後、液剤のpHを25℃にてpHメーター(堀場製作所:F-24)により測定した。

(2) 調製した液剤をドナー溶液とし、Britton-Robinson緩衝液(pH7)をレセプター溶液とした。透過膜はWistar系ラット(雄性、8週齢)の腹部摘出皮膚を用いた。縦型拡散セル(Franzセル)の透過部に皮膚表面をドナー側にして置き、ドナー溶液1 mL及びレセプター溶液30mLを満たした。縦型拡散セルを一定温度(32℃)に保ち、透過実験を行った。水分の蒸発を防ぐためにドナーセル及びサンプリング口をフィルム(PARAFILM; American National Can社製)で覆った。2時間毎にサンプリング口からレセプター溶液0.5mLを採取し、新しいレセプター溶液を0.5mL補充した。

採取したレセプター溶液にtert-ブチルメチルエーテルを加えてピタバスタチン又はアトルバスタチンを抽出後、HPLC法(内標準物質:(E)-3(R), 5(S)-ジヒドロキシ-7-(2'-イソプロピル-4'-(4"-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル)-6-ヘプテン酸、測定波長:245nm、カラム:Develosil ODS-HG-5、カラム温度:40℃、移動相:0.2mol/L 酢酸/アセトニトリル/メタノール=60/30/10)により、ピタバスタチン又はアトルバスタチンを定量した。

また、採取したレセプター溶液にアセトニトリル/水(3/2)溶液を加えた後、HPLC法(内部標準:エチルパラベン、測定波長:238nm、カラム:Develosil ODS-HG-5、温度:40℃、移動相:水/メタノール/酢酸/トリエチルアミン=550/450/1/1)により、プラバスタチンを定量した。

[0063] ピタバスタチン、アトルバスタチン又はプラバスタチンの濃度から、下記式に従って透過係数を求め、皮膚透過性を評価した。結果を表1～3に示す。

[0064] (数式)

透過係数(cm/h) = 定常状態におけるフラックス(g/m²・h) / ドナー薬物濃度(μg/m³)

[0065] [表1]

成分名	(質量部)					
	実施例					
	1	2	3	4	5	6
ピタバスタチンカルシウム	0.5	0.5	0.5	0.5	—	—
アトルバスタチンカルシウム	—	—	—	—	0.1	—
プラバスタチンナトリウム	—	—	—	—	—	0.5
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
ポリエチレングリコール400	5	5	5	5	5	5
エタノール	30	30	30	30	30	30
精製水	16	16	16	16	16	16
リン酸	—	—	0.01	0.01	0.03	—
2mol/L 水酸化カリウム水溶液	—	—	—	—	—	—
L-メントール	2	5	—	—	2	2
テルピネオール	—	—	2	—	—	—
シトロネーラル	—	—	—	2	—	—
ステアリン酸	—	—	—	—	—	—
オレイン酸	—	—	—	—	—	—
アジピン酸ジイソプロピル	—	—	—	—	—	—
モノオレイン酸ソルビタン	—	—	—	—	—	—
尿素	—	—	—	—	—	—
ステアリン酸マグネシウム	—	—	—	—	—	—
α -シクロデキストリン	—	—	—	—	—	—
ジフェニルアミン	—	—	—	—	—	—
L-アルギニン	—	—	—	—	—	—
クロタミトン	—	—	—	—	—	—
Britton-Robinson緩衝液 (pH 7)	全量 100	全量 100	全量 100	全量 100	全量 100	全量 100
pH (調製直後)	7.1	7.0	6.9	7.0	6.9	7.1
透過係数 (10^{-4} cm/h)	12.9	31.4	25.4	19.3	35.8	12.9

[0066] [表2]

成分名	(質量部)						
	比較例						
	1	2	3	4	5	6	7
ピタバスタチンカルシウム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
アトルバスタチンカルシウム	—	—	—	—	—	—	—
プラバスタチンナトリウム	—	—	—	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
ポリエチレングリコール400	5	5	5	5	5	5	5
エタノール	30	30	30	30	30	30	30
精製水	16	16	16	16	16	16	16
リン酸	—	—	—	—	—	—	0.06
2mol/L 水酸化カリウム水溶液	—	0.39	1.29	0.03	0.03	0.03	0.03
L-メントール	—	—	—	—	—	—	—
テルピネオール	—	—	—	—	—	—	—
シトロネラル	—	—	—	—	—	—	—
ステアリン酸	—	2	—	—	—	—	—
オレイン酸	—	—	2	—	—	—	—
アジピン酸イソプロピル	—	—	—	2	—	—	—
モノオレイン酸ソルビタン	—	—	—	—	2	—	—
尿素	—	—	—	—	—	2	—
ステアリン酸マグネシウム	—	—	—	—	—	—	2
α -シクロデキストリン	—	—	—	—	—	—	—
ジフェニルアミン	—	—	—	—	—	—	—
L-アルギニン	—	—	—	—	—	—	—
クロタミトン	—	—	—	—	—	—	—
Britton-Robinson緩衝液 (pH 7)	全量 100	全量 100	全量 100	全量 100	全量 100	全量 100	全量 100
pH (調製直後)	6.9	7.1	7.0	6.9	6.9	7.0	7.0
透過係数 (10^{-4} cm/h)	0.8	1.5	6.1	3.7	0.7	1.0	0.8

[0067] [表3]

成分名	(質量部) 比較例					
	8	9	10	11	12	13
ピタバスタチンカルシウム	0.5	0.5	0.5	0.5	—	—
アトルバスタチンカルシウム	—	—	—	—	0.1	—
プラバスタチンナトリウム	—	—	—	—	—	0.5
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
ポリエチレングリコール400	5	5	5	5	5	5
エタノール	30	30	30	30	30	30
精製水	16	16	16	16	16	16
リン酸	—	—	1.26	—	0.03	—
2mol/L水酸化カリウム水溶液	0.03	0.06	—	0.03	—	—
L-メントール	—	—	—	—	—	—
テルピネオール	—	—	—	—	—	—
シトロネラル	—	—	—	—	—	—
ステアリン酸	—	—	—	—	—	—
オレイン酸	—	—	—	—	—	—
アジピン酸ジイソプロピル	—	—	—	—	—	—
モノオレイン酸ソルビタン	—	—	—	—	—	—
尿素	—	—	—	—	—	—
ステアリン酸マグネシウム	—	—	—	—	—	—
α -シクロデキストリン	2	—	—	—	—	—
ジフェニルアミン	—	2	—	—	—	—
L-アルギニン	—	—	2	—	—	—
クロタミトン	—	—	—	2	—	—
Britton-Robinson緩衝液 (pH7)	全量 100	全量 100	全量 100	全量 100	全量 100	全量 100
pH (調製直後)	7.0	7.1	7.1	7.0	7.0	6.9
透過係数 (10^{-4} cm/h)	0.7	1.0	0.9	1.2	0.9	0.2

[0068] L-メントール(実施例1、2)、テルピネオール(実施例3)、シトロネラル(実施例4)を配合した本発明の液剤では、ピタバスタチンカルシウムの皮膚透過性が高かったが、L-メントールを配合しなかった液剤(比較例1)及びL-メントールの代わりにステアリン酸(比較例2)、オレイン酸(比較例3)、アジピン酸ジイソプロピル(比較例4)、モノオレイン酸ソルビタン(比較例5)、尿素(比較例6)、ステアリン酸マグネシウム(比較例7)、 α -シクロデキストリン(比較例8)、ジフェニルアミン(比較例9)、L-アルギニン(比較例10)、クロタミトン(比較例11)を配合した液剤では、いずれも皮膚透過性が低かった。

また、L-メントールを配合した本発明の液剤(実施例5、6)では、アトルバスタチンカルシウム又はプラバスタチンナトリウムの皮膚透過性が高かったが、L-メントール

を配合しなかった液剤(比較例12、13)では皮膚透過性が低かった。

[0069] 実施例7 [パップ剤]

(1)ピタバスタチンカルシウム 0.5質量部及びL-メントール 2質量部をポリエチレングリコール400 10質量部に溶解した後、濃グリセリン 15質量部、ポリソルベート80 0.1質量部、カルメロースナトリウム 4質量部、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 0.75質量部、ポリアクリル酸ナトリウム 2質量部及びポリアクリル酸部分中和物 2質量部を加え、均一に攪拌し、油相とした。

(2)エデト酸ナトリウム 0.1質量部及び酒石酸 0.25質量部を精製水 35質量部に溶解させた後、カオリン 3質量部及びD-ソルビトール液(70%) 25質量部を加え、均一に攪拌し、水相とした。

(3)油相に水相を加え、精製水を加え、全量を100質量部とした後、練合機(小平製作所社製)を用いて、10分間練合(公転:40rpm、自転:80rpm)して膏体を製造した。

(4)膏体を不織布とライナーの間に展延機(池田機械産業製)を用い厚さ1mmとなるように展延し、本発明のパップ剤を製造した。

[0070] 実施例8 [パップ剤]

ピタバスタチンカルシウムをアトルバスタチンカルシウムに換え、その配合量を0.1質量部とする以外は実施例7と同様にして、本発明のパップ剤を製造した。

[0071] 比較例14 [パップ剤]

L-メントールを配合しない以外は実施例7と同様にしてパップ剤を製造した。

[0072] 比較例15 [パップ剤]

L-メントールを配合しない以外は実施例8と同様にしてパップ剤を製造した。

[0073] 試験例2

(1)実施例7、8、比較例14、15で製造したパップ剤(3.5cm×2.0cm)をはさみを用いて短冊状に細かく裁断し、精製水20mLを加え、30分間振とうした後、25℃にてpHメーター(堀場製作所:F-24)によりpHを測定した。

(2)実施例7、8、比較例14、15で製造したパップ剤をドナー側に貼付した以外は前記記載の皮膚透過性と同様にしてピタバスタチンカルシウム又はアトルバスタチンカ

ルシウムを定量し、透過係数を求めた。結果を表4に示す。

[0074] [表4]

成分名	(質量部)			
	実施例		比較例	
	7	8	14	15
ピタバスタチンカルシウム	0.5	—	0.5	—
アトルバスタチンカルシウム	—	0.1	—	0.1
L-メントール	2	2	—	—
ポリエチレングリコール400	10	10	10	10
濃グリセリン	15	15	15	15
D-ソルビトール液 (70%)	25	25	25	25
カオリン	3	3	3	3
カルメロースナトリウム	4	4	4	4
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	0.75	0.75	0.75	0.75
エデト酸ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1
ポリアクリル酸ナトリウム	2	2	2	2
ポリアクリル酸部分中和物	2	2	2	2
酒石酸	0.25	0.25	0.25	0.25
ポリソルベート80	0.1	0.1	0.1	0.1
精製水	全量 100	全量 100	全量 100	全量 100
pH (調製直後)	7.2	6.9	7.2	7.0
透過係数 (10^{-4} cm/h)	1.3	2.7	0.2	0.0

[0075] L-メントールを配合したパップ剤(実施例7)では、ピタバスタチンカルシウムの皮膚透過性が高かったが、L-メントールを配合しなかったパップ剤(比較例14)では、皮膚透過性が低く、パップ剤においてもL-メントール配合による皮膚透過性の向上が認められた。また、アトルバスタチンカルシウムについても同様にL-メントールによる効果が認められた。

[0076] 実施例9〔ゲル剤〕

ピタバスタチンカルシウム 0.5質量部、ハッカ油 2質量部をポリエチレングリコール400 10質量部に溶解し、油相とした。別に、カルボキシビニルポリマー(ウルトレツツ10:BF;GOODRICH社製) 0.5質量部をBritton-Robinson緩衝液(pH7

) 40質量部に膨潤させ、水相とした。油相に水相を添加し、当該緩衝液で全量100質量部として本発明のゲル剤を製造した。

[0077] 実施例10 [クリーム剤]

ピタバスタチンカルシウム 0.5質量部、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20EO) 0.5質量部、ペパーミント油 2質量部をポリエチレングリコール400 10質量部に溶解し、油相とした。別に、カルボキシビニルポリマー(ウルトレツツ10:BF;GOODRICH社製) 0.5質量部をBritton-Robinson緩衝液 25質量部に膨潤させ水相とした。油相に水相を添加し、当該緩衝液で全量100質量部として本発明のクリーム剤を製造した。

[0078] 実施例11 [プラスター剤]

(1) スチレン-イソプレン-スチレン共重合体 20質量部(クイントック3570C;日本ゼオン社製)、脂環族飽和炭化水素樹脂(アルコンP-100;荒川化学工業社製) 35質量部に流動パラフィン 37.5質量部を加え、150℃に加熱、溶解させた。

(2) ピタバスタチンカルシウム 0.5質量部、ポリオキシエチレンラウリルエーテル(ニコールBL-9EX;日本サーファクタント社製) 5質量部及びレーメントール 2質量部を40℃に加熱、溶解させた。

(3) (1)に(2)を加え、全体が均一になるまでガラス棒で攪拌した後、展延機にて展延、冷却し、本発明のプラスター剤を製造した。

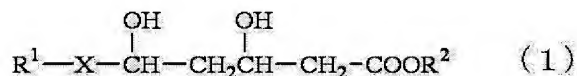
[0079] ゲル剤(実施例9)、クリーム剤(実施例10)及びプラスター剤(実施例11)のいずれの剤型も経皮吸収性に優れていた。

請求の範囲

- [1] 次の成分(A)及び(B):

(A) 下記一般式(1)

[化2]



[式中、R¹は置換基を有していてもよい環状構造を有する有機残基を示し; R²は水素原子又は低級アルキル基を示し; Xはエチレン基又はエテニレン基を示す。]

で表される化合物又はそれらの塩、

(B) モノテルペン類

を含有する外用剤。

- [2] 成分(A)が、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ロスバスタチン又はピタバスタチンもしくはそれらの塩である請求項1記載の外用剤。
- [3] 成分(A)が、ピタバスタチン、アトルバスタチン又はプラバスタチンもしくはそれらの塩である請求項1又は2記載の外用剤。
- [4] 成分(A)が、ピタバスタチンカルシウム、アトルバスタチンカルシウム又はプラバスタチンナトリウムである請求項1～3のいずれか1項記載の外用剤。
- [5] モノテルペン類が、アルデヒド基を有するモノテルペン又は水酸基を有するモノテルペンである請求項1～4のいずれか1項記載の外用剤。
- [6] モノテルペン類が、アルデヒド基を有する鎖状モノテルペン又は水酸基を有する単環性モノテルペンである請求項1～5のいずれか1項記載の外用剤。
- [7] アルデヒド基を有する鎖状モノテルペン又は水酸基を有する単環性モノテルペンが、メントール、テルピネオール及びシトロネラールから選ばれる1種以上である請求項6記載の外用剤。
- [8] 成分(A)を0.001～20質量%含有する請求項1～7のいずれか1項記載の外用剤。
- [9] モノテルペン類を0.01～15質量%含有する請求項1～8のいずれか1項記載の

外用剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006038

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/22, 31/40, 31/47, 47/08, 47/10, A61P17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/22, 31/40, 31/47, 47/08, 47/10, A61P17/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 10-505838 A (RAMOT UNIVERSITY AUTHORITY FOR APPLIED RESEARCH AND INDUSTRIAL DEVELOPMEN LTD.), 09 June, 1998 (09.06.98), Full text & WO 96/08248 A1 & EP 793489 A1	1-9
Y	JP 2001-507331 A (LTS LOHMANN THERPIE-SYSTEME GMBH), 05 June, 2001 (05.06.01), Full text & WO 97/17061 A1 & EP 859595 A1 & US 6379696 B1	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 April, 2005 (19.04.05)

Date of mailing of the international search report
10 May, 2005 (10.05.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006038

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 94/16682 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 August, 1994 (04.08.94), Full text & EP 682942 A1	1-9
A	JP 9-143062 A (Mikasa Seiyaku Kabushiki Kaisha), 03 June, 1997 (03.06.97), Full text (Family: none)	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ A61K31/22, 31/40, 31/47, 47/08, 47/10, A61P17/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ A61K31/22, 31/40, 31/47, 47/08, 47/10, A61P17/00.

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 10-505838 A (ラモツト・ユニバーシテイ・オーソリテイ・フォー・アブライド・リサーチ・アンド・インダストリアル・デベロップメント・リミテッド) 1998.06.09, 全文 & WO 96/08248 A1 & EP 793489 A1	1-9
Y	JP 2001-507331 A (エルティエス ローマン テラピー-ズブースターメ アーゲー) 2001.06.05, 全文 & WO 97/17061 A1 & EP 859595 A1 & US 6379696 B1	1-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.04.2005

国際調査報告の発送日

10.5.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

9450

C (続き) . 引用文献の カテゴリー*	関連すると認められる文献 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 94/16682 A1 (山之内製薬株式会社) 1994. 08. 04, 全文 & EP 682942 A1	1-9
A	JP 9-143062 A (三笠製薬株式会社) 1997. 06. 03, 全文 (ファミリーなし)	1-9